

## 明細書

## スルホニルオキシ誘導体

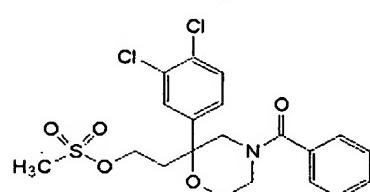
## 技術分野

[0001] 本発明はニューロキニン受容体拮抗剤の合成中間体として有用な、スルホニルオキシ誘導体に関する。

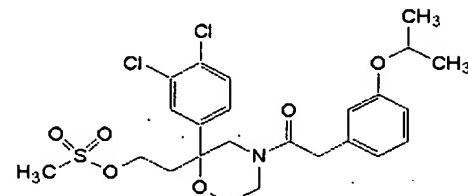
## 背景技術

[0002] ニューロキニン受容体拮抗剤として有効な化合物は数多く知られており(例えば、特許文献1、特許文献2及び特許文献3参照)、その合成中間体として、例えば、下記構造式を有する化合物が開示されている。

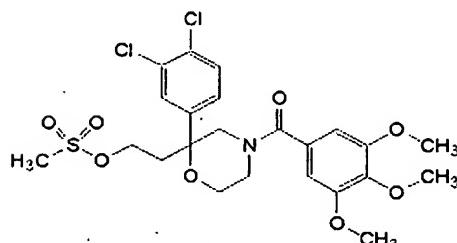
[0003] [化1]



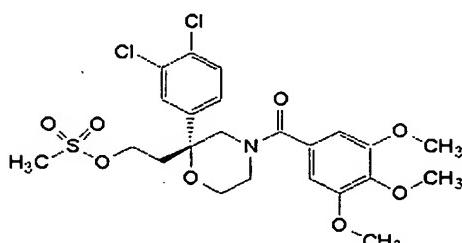
USP 5,977,359; Ex. 17 B)



USP 5,977,359; Ex. 18 B)



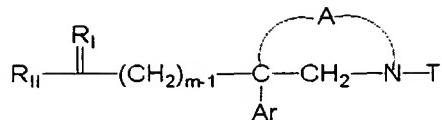
USP 6,159,967; Ex. 51(f)



USP 6,159,967; Ex. 70(e)

[0004] また、下記の一般式を有する化合物が特許文献4に開示されているが、R<sub>1</sub>が2つの水素原子であり、R<sub>2</sub>がO—SO<sub>2</sub>—Yであり、Yがフェニル又はトリルである化合物は同文献中に具体的に開示されていない。

[0005] [化2]



$m: 2$ 又は $3$ 、 $Ar_1:$ フェニル等、 $A:-O-CH_2-CH_2-$ 等  
 $R_1: 2$ つの水素、 $R_{11}: O-SO_2-Y$ 、 $Y:$ メチル、フェニル、トリル又は $CF_3$   
 或いは、 $R_1:$ 酸素、 $R_{11}:$ 水素  
 $T^1:$ ベンゾイル等

[0006] 一般的に、ラセミ混合物については、優先晶出によって光学活性体の目的とする一方を高い光学純度で簡単に得られることが知られており(例えば、非特許文献1参照)、この特性は工業的に非常に重要である。上記の中間体については、いずれもラセミ混合物であるとの開示はなく、更に、それらの類縁体がラセミ混合物であることを示唆する報告はない。

特許文献1:米国特許第5977359号明細書

特許文献2:米国特許第6159967号明細書

特許文献3:米国特許第6511975号明細書

特許文献4:米国特許第5977359号、クレーム1

非特許文献1:西郷和彦, 化学総説 No. 6, “光学活性体の分離”, 日本化学会編, 学会出版センター(1989), p. 32-44.

### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

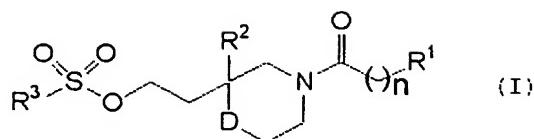
[0007] 本発明者らは、ニューロキニン受容体拮抗剤の製造方法について鋭意検討を行った結果、スルホニルオキシ基を有する化合物がラセミ混合物であることを見出し、更に、それらの化合物を晶析することにより、光学活性体の目的とする一方を高い光学純度で簡単に得られることを見出して本発明を完成した。

#### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、

(1)下記一般式(I)

[0009] [化3]



[0010] (式中、

$R^1$ は、 $C_1-C_4$ アルコキシ及び $C_1-C_4$ ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、

$R^2$ は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

$R^3$ は、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、

Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、

nは、0又は1を示す。)

を有する化合物に関する。

上記のうち好適な化合物は、

(2)  $R^1$ が、3-イソプロピルオキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである化合物、

(3)  $R^1$ が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである化合物、

(4)  $R^2$ が、1若しくは2個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である化合物、

(5)  $R^2$ が、3, 4-ジクロロフェニルである化合物、

(6) Dが、酸素原子である化合物、

(7) nが0である化合物、

(8)  $R^1$ が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、Dがメチレン基であり、nが1である化合物、

(9)  $R^3$ が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である化合物、

(10) 下記から選択されるいずれか1つの化合物：

・2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

- 2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- 2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- 2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- 2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- 2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- 2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- 2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- 2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- 2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- 2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- 2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、

- ・2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、及び
- ・2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート  
並びに、

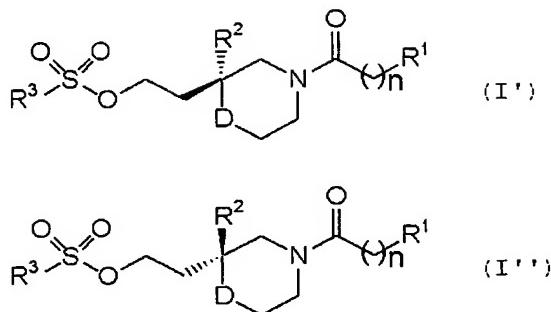
(11) 下記から選択されるいづれか1つの化合物：

- ・2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び
- ・2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート  
である。

本発明は、更に、

(12) エナンチオマー過剰率が実質的に100%である、下記一般式(I')又は(I'')

[0011] [化4]



[0012] (式中、

$R^1$ は、 $C_1-C_4$ アルコキシ及び $C_1-C_4$ ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、

$R^2$ は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

$R^3$ は、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、

Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、

nは、0又は1を示す。)

を有する化合物に関する。

上記のうち好適な化合物は、

(13)  $R^1$ が、3-イソプロピルオキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである化合物、

(14)  $R^1$ が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである化合物、

(15)  $R^2$ が、1若しくは2個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である化合物、

(16)  $R^2$ が、3, 4-ジクロロフェニルである化合物、

(17) Dが、酸素原子である化合物、

(18) nが0である化合物、

(19)  $R^1$ が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、Dがメチレン基であり、nが1である化合物、

(20)  $R^3$ が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である化合物、

(21) 一般式(I')を有する化合物、

(22) 下記から選択されるいずれか1つの化合物:

- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、

ニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、  
 •(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
 •(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
 •(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、及び  
 •(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート  
 並びに、

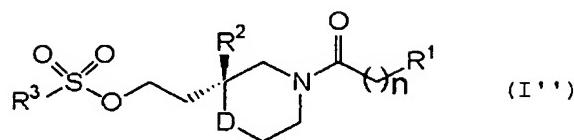
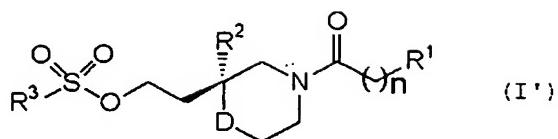
(23) 下記から選択されるいづれか1つの化合物：

- (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - (2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - (2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - (+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - (+)-2-[3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び
  - (+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート
- である。

本発明は、更に、

(24) 下記一般式(I')を有する化合物と、下記一般式(I'')を有する化合物

[0013] [化5]



[0014] (一般式(I')及び(I'')中、

$R^1$ は、 $C_1-C_4$ アルコキシ及び $C_1-C_4$ ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、

$R^2$ は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

$R^3$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、フェニル基、又は $C_1-C_4$ アルキル基、ハロゲン原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基を示し、

Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、

nは、0又は1を示す。)

との混合物を、溶媒を用いて1乃至3回結晶化することにより、エナンチオマー過剰率が実質的に100%の一般式(I')を有する化合物若しくは一般式(I'')を有する化合物を得る方法に関する。

上記のうち好適な方法は、

(25)  $R^1$ が、3-イソプロピルオキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである方法、

(26)  $R^1$ が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである方法、

(27)  $R^2$ が、1若しくは2個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である方法、

(28)  $R^2$ が、3, 4-ジクロロフェニルである方法、

(29)  $R^3$ が、メチル基、フェニル基、又はメチル、塩素原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である方法、

- (30) Dが、酸素原子である方法、  
(31) nが0である方法、  
(32) R'が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、Dがメチレン基であり、nが1である方法、  
(33) R<sup>3</sup>が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である方法、  
(34) エナンチオマー過剰率が実質的に100%の一般式(I')を有する化合物を得る方法、  
(35) 下記から選択されるいづれか1つの化合物を得る方法：
- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル ベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、

- ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル ベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、及び
  - ・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、
- 並びに、

(36) 下記から選択されるいづれか1つの化合物を得る方法:

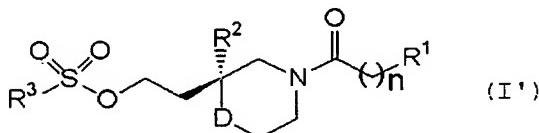
- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

- ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び
- ・(+)-2-[1-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナートである。

本発明は更に、

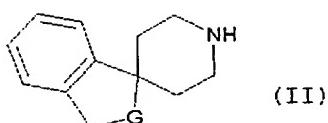
(37) 一般式(I')

[0015] [化6]



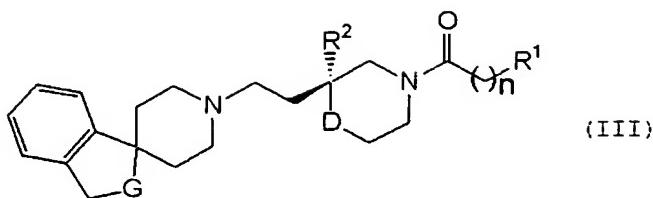
[0016] (式中、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、R<sup>2</sup>は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、R<sup>3</sup>は、フェニル基又は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、nは、0又は1を示す。)を有する化合物と、一般式(II)

[0017] [化7]



[0018] (式中、Gは、>C-OH又は>S-Oを示す。)を有する化合物とを反応させることを特徴とする、一般式(III)

[0019] [化8]



[0020] (式中、D、G、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びnは前記と同意義を示す。)を有する化合物又はその薬理上許容される塩の製造方法に関する。

上記のうち好適な方法は、

(38) R<sup>1</sup>が、3-イソプロピルオキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである方法、

(39) R<sup>1</sup>が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである方法、

(40) R<sup>2</sup>が、1若しくは2個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である方法、

(41) R<sup>2</sup>が、3, 4-ジクロロフェニルである方法、

(42) R<sup>3</sup>が、フェニル基、又はメチル、塩素原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である方法、

(43) Dが、酸素原子である方法、

(44) nが0である方法、

(45) R<sup>1</sup>が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、Dがメチレン基であり、nが1である方法、

(46) R<sup>3</sup>が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基ある方法

(47) 一般式(I')を有する化合物が下記から選択されるいずれか1つの化合物である方法：

- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、

- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モル

- ホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モル  
ホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モル  
ホリン-2-イル]エチル ベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェ  
ニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェ  
ニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェ  
ニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェ  
ニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェ  
ニル)モルホリン-2-イル]エチル ベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジ  
クロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジ  
クロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート  
・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジ  
クロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジ  
クロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジ  
クロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル ベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリ  
ジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリ

ジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル ベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル ベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート  
・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、及び  
・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル ベンゼンスルホナート  
並びに、

(48) 一般式(I')を有する化合物が下記から選択されるいづれか1つの化合物である方法:

- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び
  - ・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート
- である。

上記一般式(I)、(I')、(I'')、(II)及び(III)において、

$R^1$ の定義における「 $C_1-C_4$ アルコキシ及び $C_1-C_4$ ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基」の $C_1-C_4$ アルコキシは、例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ又はtert-ブトキシ基であり得、好適には、メキシ、エトキシ、プロポキシ又はイソプロポキシ基であり、更に好適には、メキシ又はイソプロポキシである。

[0021]  $R^1$ の定義における「 $C_1-C_4$ アルコキシ及び $C_1-C_4$ ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基」の $C_1-C_4$ ハロゲン化アルキルは、 $C_1-C_4$ アルキル基の1個若しくは2個以上の水素原子がハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子)で置換された基であり、好適には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル又は2, 2-ジブロモエチルであり、更に好適には、トリフル

オロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル又はフルオロメチルであり、特に好適には、トリフルオロメチルである。

[0022]  $R^3$ の定義における「ハロゲン原子で置換されたフェニル基」、及び $R^2$ の定義における「1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基」のハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。 $R^3$ の定義における「ハロゲン原子で置換されたフェニル基」のハロゲン原子としては、好適には、塩素原子又は臭素原子であり、特に好適には、塩素原子である。

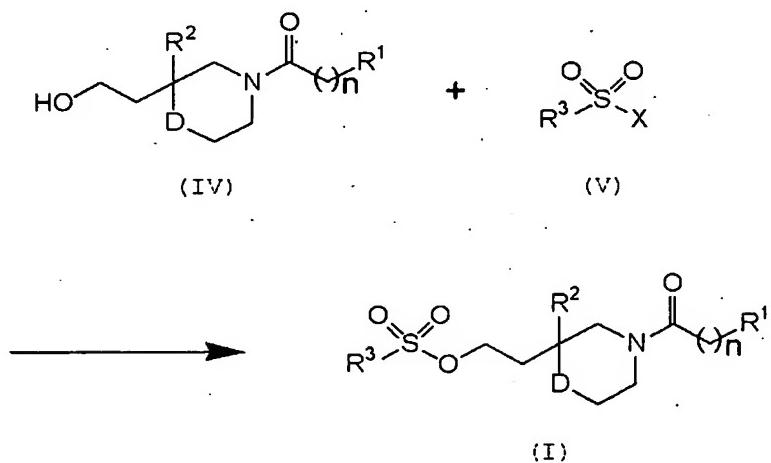
[0023]  $R^3$ の定義における「 $C_1-C_4$ アルキル基」又は「 $C_1-C_4$ アルキル基で置換されたフェニル基」の $C_1-C_4$ アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル基のような直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり得、好適には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はブチル基であり、特に好適には、メチル基である。

[0024] 「エナンチオマー過剰率が実質的に100%である」とは、エナンチオマー過剰率が97乃至100%であることを意味する。

本発明の一般式(I)を有する化合物は、例えば、下記<A法>にしたがって反応を行うことにより製造することができる。

<A法>

[0025] [化9]



[0026] [式中、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びnは前記と同意義を示し、Xは、脱離基(例えば、塩素原子、臭素原子もしくはホウ素原子のようなハロゲン原子であり、特に好適には、塩素原

子である。)を示す。】

上記反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下で実施される。

- [0027] 使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトン、エチルメチルケトン、イソブチルメチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサンのようなケトン類;ニトロエタン又はニトロベンゼンのようなニトロ化合物類;アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類;ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド又はスルホン類;或いはこれらの混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒であり、特に好適には、トルエン、ジクロロメタン又はこれらの混合溶媒である。
- [0028] 使用される塩基は、好適には、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン、2, 6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり、特に好適には、トリエチルアミン及び4-ジメチルアミノピリジン、である。
- [0029] 反応温度は、例えば、-10°C乃至50°Cであり得、好適には、0°C乃至室温である。

[0030]

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される不活性溶媒の種類によって異なるが、10分間乃至48時間であり得、好適には、30分間乃至12時間である。

反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

[0031] 例えば、反応混合物に水を加えトルエンのような混和しない有機溶剤で抽出し、抽出液を水等で洗浄し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって得られる。

エナンチオマー過剰率が実質的に100%である一般式(I')を有する化合物若しくは一般式(I'')は、上記<A法>にしたがって得られた一般式(I)を有する化合物を、溶媒を用いて結晶化することにより得ることができる。

[0032] 結晶化に用いられる溶媒は特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール又はtert-ブチルアルコールのようなアルコール類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、エチルメチルケトン、イソブチルメチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサンのケトン類；ニトロエタン又はニトロベンゼンのニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルリン酸トリアミドのアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのスルホキシド又はスルホン類；或いは、これらの混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エステル類、アルコール類、或いはこれらの混合溶媒であり、特に好適には

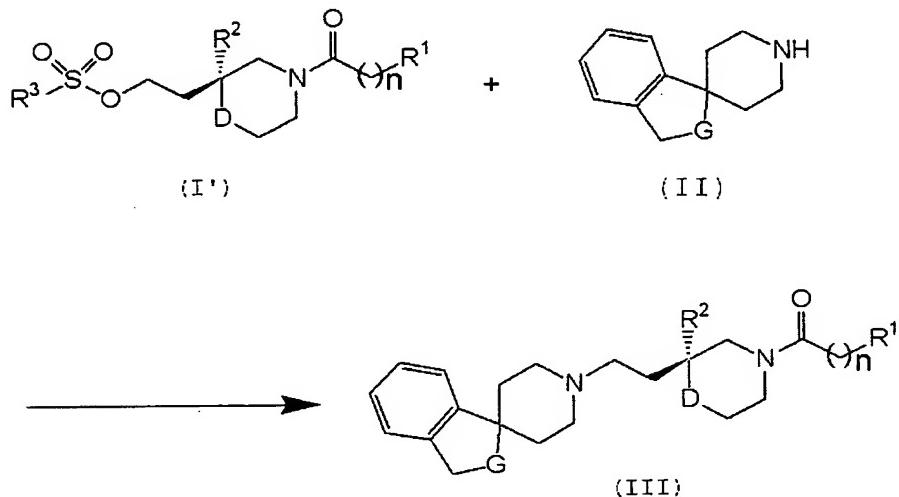
、ヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、トルエン、酢酸エチル、或いはこれらの混合溶媒である。

[0033] 結晶化の温度は、使用する溶媒への目的化合物の溶解度によって変化するが、通常-20°C乃至150°Cであり、好適には-5°C乃至100°Cであり、更に好適には、0°C乃至10°Cである。

本発明の一般式(I')の化合物を用いて、下記<B法>にしたがって反応を行うことにより、ニューロキニン受容体拮抗剤[一般式(III)を有する化合物又はその薬理上許容される塩]を製造することができる。

<B法>

[0034] [化10]



[0035] (式中、D、G、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びnは前記と同意義を示す。)

本工程は、化合物(I')と化合物(II)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させて化合物(III)を製造する工程である。

[0036] 使用される不活性溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル

、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトン、エチルメチルケトン、イソブチルメチルケトン、インホロン又はシクロヘキサノンのようなケトン類;ニトロエタン又はニトロベンゼンのようなニトロ化合物類;アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類;ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド又はスルホン類であり得、好適には、アミド類、エーテル類又はニトリル類であり、更に好適には、ニトリル類であり、特に好適には、アセトニトリルである。

- [0037] 使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸カルシウム若しくは炭酸バリウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム若しくは炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;水素化リチウム、水素化ナトリウム若しくは水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;又は水酸化カルシウム若しくは水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類;或いは、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン、2, 6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、無機塩基類であり、最も好適には、アルカリ金属炭酸水素塩類である。尚、反応を促進させる目的で、触媒量の沃化カリウム若しくは沃化ナトリウムのようなアルカリ金属沃化物類を添加することも有用である。

- [0038] 反応温度は、例えば、0°C乃至150°Cであり得、好適には、20°C乃至120°Cである。

[0039] 反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される不活性溶媒の種類によって異なるが、30分間乃至48時間であり得、好適には、1時間乃至12時間である。

反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

[0040] 例えば、反応混合物に水を加えトルエンのような混和しない有機溶剤で抽出し、抽出液を水等で洗浄し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって得られる。

[0041] 得られた化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製することができる。

[0042] 更に、化合物(III)は、所望に応じて酸(当該酸は、例えば、塩化水素、硫酸若しくは磷酸のような無機酸;又は、酢酸、フマル酸若しくはコハク酸のような有機酸であり得、好適には、塩化水素又はフマル酸である。)を用いて常法にしたがって処理することにより、容易に薬理上許容される塩に導くことができる。

上記<A法>及び<B法>において出発原料として用いられる化合物は、例えば、米国特許第5977359号、米国特許第6159967号、米国特許第6511975号及び米国特許第5583134号に開示されている。

### 発明の効果

[0043] 本発明の一般式(I)を有する化合物は、ニューロキニン受容体拮抗剤(米国特許第5977359号、米国特許第6159967号、米国特許第6511975号及び米国特許第5583134号等)の中間体として有用であり、これを用いることにより、簡便な操作で光学純度の高い光学活性体[一般式(I')を有する化合物及び一般式(I'')を有する化合物]を得ることができる。

### 発明を実施するための最良の形態

[0044] 以下に実施例及び参考例をあげて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0045] 実施例中に示されたエナンチオマー過剰率は、いずれも、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による分析に基づく値であり、下記「HPLC条件(1)」の条件で分析した。

## &lt; HPLC条件(1) &gt;

カラム: CHRALCEL OD (商品名、ダイセル化学工業(株)製)

4.6 φ × 250mm

移動層: Hexane :  $i\text{PrOH}$  = 50 : 50

カラム温度: 40°C

検出: UV(220nm)

流量: 1 ml/min

[実施例1] (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート

窒素気流下、(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール3.0g(10.9mmol)の塩化メチレン30ml混合液に、トリエチルアミン4.5ml(32.6mmol)を添加した。この溶液を0-5°Cに冷却後、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド2.6g(11.1mmol)の塩化メチレン12ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで30分間攪拌後、ジメチルアミノピリジン0.13g(1.1mmol)を添加した。次いで、4-クロロベンゼンスルホニルクロリド3.4g(16.3mmol)の塩化メチレン12ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで4時間攪拌後、水30mlを添加し抽出した。分離した有機層を1N-塩酸30ml、5%重曹水30ml、および水30mlで順次洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物に全体量が18mlとなるまでトルエンを添加し40°Cに加温した。メチルシクロヘキサン9mlを添加後、40°Cで30分間攪拌し、更に0-5°Cで30分間攪拌した。得られた結晶をろ取し、減圧下50°Cで乾燥し、標記化合物[收率95.6%(6.7g)]を淡黄色結晶として得た。

熱分析(DSC): 吸熱ピーク144.0°C

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角 $2\theta$ ): 11.62, 14.72, 17.86, 19.46, 20.88, 21.50, 22.84, 24.52°

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.00-2.25 (m, 1H), 2.25-2.50 (m, 1H), 3.30-3.90 (m, 6H), 3.86 (s, 9H), 4.00-4.15 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.70-7.90 (m, 7H).

[実施例2] 2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート

窒素気流下、2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール4.5g(16.1mmol)の塩化メチレン45ml混合液に、トリエチルアミン6.7ml(48.3mmol)を添加した。この溶液を0-5°Cに冷却後、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド3.8g(16.4mmol)の塩化メチレン18ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで3時間攪拌後、ジメチルアミノピリジン0.2g(1.6mmol)を添加した。次いで、4-クロロベンゼンスルホニルクロリド5.1g(24.2mmol)の塩化メチレン18ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで3時間攪拌後、水45mlを添加し抽出した。分離した有機層を1N-塩酸45ml、5%重曹水45ml、および水45mlで順次洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物に全体量が27mlとなるまでトルエンを添加し40°Cに加温した。メチルシクロヘキサン13mlを添加後、40°Cで30分間攪拌し、更に室温で30分間攪拌した。得られた結晶をろ取し、減圧下50°Cで乾燥し、標記化合物を淡黄色結晶として得た。

熱分析(DSC)：吸熱ピーク127.5°C

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角 $2\theta$ )：11.46, 14.58, 17.70, 19.30, 20.72, 21.34, 22.70, 24.36°

[実施例3] (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート

窒素気流下、(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール25g(90.3mmol)のアセトニトリル125ml混合液に、トリエチルアミン27.4g(271mmol)を添加した。この溶液を0-5°Cに冷却後、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド21.24g(92.1mmol)のトルエン100ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで1時間攪拌後、トルエン150ml、水125ml、および濃塩酸25mlを添加し抽出した。分離した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、有機層を濃縮し(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エタノール44.4gをオイルとして得た。

[0046] このようにして得たオイル14.4g(30.5mmol)の塩化メチレン150ml溶液にジメチルアミノピリジン0.37g(3.1mmol)およびトリエチルアミン6.4ml(46.0mmol)を添加した。この溶液を0-5°Cに冷却後、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド8.03g(36.6mmol)の塩化メチレン30ml溶液を10°C以下で滴下した。室温で1時間攪拌後、水150mlおよび濃塩酸

7.5mlを添加し抽出した。分離した有機層を水150mlで洗浄し、さらに水150mlで洗浄した。有機層を濃縮乾固し、得られた混合物にトルエン75mlを添加し還流温度で溶解した。約1時間かけて0-5°Cまで冷却し、同温で1時間搅拌した。得られた結晶をろ取りし、減圧下50°Cで16時間乾燥し、標記化合物[收率92.3%(18.5g)]を淡黄色結晶として得た。

熱分析(DSC)：吸熱ピーク159.6°C

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角 $2\theta$ )：17.12, 19.02, 20.10, 22.10, 25.20, 27.84°

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.07-2.28 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 1H), 3.40-3.85 (m, 6H), 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.10-4.20 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.90-7.60 (m, 3H), 7.90-8.10 (m, 2H), 8.35-8.50 (m, 2H).

[実施例4] 2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート

窒素気流下、2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール5g(18.0mmol)の塩化メチレン25ml混合液に、トリエチルアミン7.5ml(54.0mmol)を添加した。この溶液を0-5°Cに冷却後、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド4.2g(18.4mmol)の塩化メチレン20ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで1時間搅拌後、ジメチルアミノピリジン0.22g(1.8mmol)を添加した。次いで、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド4.8g(21.6mmol)の塩化メチレン10ml溶液を10°C以下で滴下した。室温で30分間搅拌後、水50mlおよび濃塩酸5mlを添加し抽出した。分離した有機層を水50mlで洗浄し、さらに水50mlで洗浄した。有機層を濃縮乾固し、得られた混合物にトルエン45mlを添加し還流温度で溶解した。約1時間かけて0-5°Cまで冷却し、同温で1時間搅拌した。得られた結晶をろ取りし、減圧下50°Cで15時間乾燥し、標記化合物[收率94.9%(11.2g)]を淡黄色結晶として得た。

熱分析(DSC)：吸熱ピーク145.9°C

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角 $2\theta$ )：17.04, 19.00, 20.02, 22.04, 25.18, 27.80°

[実施例5] (2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-

(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート

窒素気流下、参考例1で得られた(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール3.0g(5.7mmol)の塩化メチレン30ml溶液にジメチルアミノピリジン0.07g(0.57mmol)およびトリエチルアミン1.2ml(8.5mmol)を添加した。この溶液を0-5°Cに冷却後、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド1.3g(6.8mmol)の塩化メチレン10ml溶液を10°C以下で滴下した。室温で8時間攪拌後、水30mLおよび濃塩酸1mlを添加し抽出した。分離した有機層を水30mlで洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、氷冷下トルエン7ml-メチルシクロヘキサン35ml混合液から標記化合物[收率60.3%(2.3g)]を無色結晶として得た。

熱分析(DSC) : 吸熱ピーク105.9°C

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角 $2\theta$ ) : 16.80, 17.98, 20.08, 20.64, 21.90, 23.64, 25.68°

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.07 (ddd,  $J=14.6, 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 2.17 (ddd,  $J=14.6, 6.4, 6.4$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.32 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.04 (ddd,  $J=10.5, 6.4, 6.4$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J=8.3, 2.2$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.41 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.76 (s, 1H).

[実施例6] 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート

窒素気流下、参考例2で得られた2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール2.3g(4.3mmol)の塩化メチレン23ml溶液にジメチルアミノピリジン0.05g(0.43mmol)およびトリエチルアミン0.9ml(6.5mmol)を添加した。この溶液を0-5°Cに冷却後、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド1.1g(5.6mmol)の塩化メチレン7ml溶液を10°C以下で滴下した。室温で8時間攪拌後、水23mLおよび濃塩酸1mlを添加し抽出した。分離した有機層を水30mlで洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーで精製し、氷冷下トルエン3.2ml-メチルシクロヘキサン32ml混合液から標記化合物[収率63.9%(1.9g)]を無色結晶として得た。

熱分析(DSC)：吸熱ピーク88.4°C

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角 $2\theta$ )：16.70, 17.88, 20.04, 20.56, 21.80, 23.56, 25.64°

[実施例7] (2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート  
窒素気流下、参考例1で得られた(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール  
3.0g(5.7mmol)の塩化メチレン30ml溶液にジメチルアミノピリジン0.07g(0.57mmol)およびトリエチルアミン1.2ml(8.5mmol)を添加した。この溶液を0-5°Cに冷却後、4-クロロベンゼンスルホニルクロリド1.4g(6.8mmol)の塩化メチレン10ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで4時間攪拌後、水30mlおよび濃塩酸1mlを添加し抽出した。分離した有機層を水30mlで洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、氷冷下酢酸エチル6ml-メチルシクロヘキサン18ml混合液から標記化合物[収率59.6%(2.4g)]を無色結晶として得た。

熱分析(DSC)：吸熱ピーク136.6°C

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角 $2\theta$ )：16.74, 17.98, 19.96, 20.50, 21.88, 23.68, 25.72°

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.10 (ddd,  $J=14.1, 7.0, 7.0$  Hz, 1H), 2.19 (ddd,  $J=12.4, 6.3, 6.3$  Hz, 1H), 3.33 (d,  $J=13.9$  Hz, 1H), 3.42-3.52 (m, 3H), 3.68-3.82 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.08 (ddd,  $J=10.4, 6.3, 6.3$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J=13.9$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J=8.3, 2.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.73-7.78 (m, 3H).

[実施例8] 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート  
窒素気流下、参考例2で得られた2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール

2.0g(3.8mmol)の塩化メチレン20ml溶液にジメチルアミノピリジン0.05g(0.38mmol)およびトリエチルアミン0.8ml(5.7mmol)を添加した。この溶液を0-5°Cに冷却後、4-クロロベンゼンスルホニルクロリド0.96g(4.5mmol)の塩化メチレン6ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで6時間攪拌後、水20mlおよび濃塩酸0.5mlを添加し抽出した。分離した有機層を水20mlで洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、氷冷下酢酸エチル2.4ml-メチルシクロヘキサン24ml混合液から標記化合物[収率47.6%(1.3g)]を無色結晶として得た。

熱分析(DSC):吸熱ピーク117.8°C

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角 $2\theta$ ):16.72, 17.94, 19.96, 20.52, 21.86, 23.66, 25.72°

[実施例9] 低光学純度の(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナートの精製

エナンチオマー過剰率70.5%の(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート5.00g(7.8mmol)にトルエン11mlを添加し、80°Cにて加熱溶解した。50°Cにまで冷却し、同温で1時間攪拌した。約1.5時間かけて0-5°Cに冷却し、同温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、減圧下50°Cで乾燥し、エナンチオマー過剰率100%の(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート[収率78.5%(3.92g)]を無色結晶として得た。

[実施例10] 低光学純度の(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナートの精製

エナンチオマー過剰率80.9%の(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート5.00g(7.8mmol)にトルエン11mlを添加し、80°Cにて加熱溶解した。50°Cにまで冷却し、同温で1時間攪拌した。約1.5時間かけて0-5°Cに冷却し、同温で1時間攪拌し

た。析出した結晶をろ取し、減圧下50°Cで乾燥し、エナンチオマー過剰率100%の(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート[収率83.5%(4.18g)]を無色結晶として得た。

[実施例11] 低光学純度の(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナートの精製

エナンチオマー過剰率51.1%の(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート5.00g(7.8mmol)にトルエン25mlを添加し、80°Cにて加熱溶解した。20-25°Cにまで冷却し、同温で1時間搅拌した。0-5°Cに冷却し、同温で1時間搅拌した。析出した結晶をろ取し、減圧下50°Cで乾燥し、エナンチオマー過剰率99.9%の(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート[収率35.9%(1.79g)]を無色結晶として得た。

[実施例12] 光学活性な2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート  
(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エタノール  
1.70g(6.20mmol)のテトラヒドロフラン85ml溶液にトリエチルアミン1.30ml(9.35mmol)を加え、0-5°Cに冷却した。3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド1.46g(6.33mmol)のテトラヒドロフラン7ml溶液を5°C以下で滴下し、0-5°Cで5時間搅拌した。混合物を減圧下濃縮乾固し、塩化メチレン50ml、トリエチルアミン1.30ml(9.35mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン0.076g(0.62mmol)を加え0-5°Cに冷却した。4-クロロベンゼンスルホニルクロリド1.57g(7.44mmol)の塩化メチレン3.5ml溶液を5°C以下で滴下し、0-5°Cで5時間搅拌した。水50ml及び濃塩酸2mlで分液し、有機層を水50mlで洗浄した。有機層を減圧濃縮し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、氷冷下酢酸エチル6.6ml-ヘキサン17.7ml混合液から標記化合物[収率76.3%(3.0g)]を無色結晶として得た。

熱分析(DSC):吸熱ピーク106.3°C

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角2 $\theta$ ):11.52, 14.70, 17.40, 18.00, 18.18,  
19.42, 20.74, 21.10, 21.48, 24.54, 27.10°

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.37–1.55 (m, 1H), 1.55–1.73 (m, 1H),  
1.80–1.97 (m, 1H), 2.00–2.20 (m, 3H), 3.25–3.48 (m, 2H), 3.48–3.65 (m, 1H),  
3.74–3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.10–4.30 (m, 1H), 6.38–6.52 (m,  
2H), 7.05–7.23 (m, 1H), 7.28–7.44 (m, 2H), 7.45–7.56 (m, 2H), 7.65–7.82 (m, 2H).

[実施例13] 2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)  
ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート

2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エタノール1.92g(7.00mmol)の  
テトラヒドロフラン100ml溶液にトリエチルアミン1.50ml(10.8mmol)を加え、0–5°Cに冷却  
した。3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド1.65g(7.14mmol)のテトラヒドロフラン8ml溶  
液を5°C以下で滴下し、0–5°Cで4時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮乾固し、塩化  
メチレン50ml、トリエチルアミン1.50ml(10.8mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン  
0.086g(0.70mmol)を加え0–5°Cに冷却した。4-クロロベンゼンスルホニルクロリド  
1.77g(8.39mmol)の塩化メチレン4ml溶液を5°C以下で滴下し、0–5°Cで6時間攪拌した  
。水50ml及び濃塩酸2mlで分液し、有機層を水50mlで洗浄した。有機層を減圧濃縮  
し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、氷冷下酢酸エチ  
ル7.5ml–ヘキサン20.3ml混合液から標記化合物[収率68.9%(3.1g)]を無色結晶とし  
て得た。

熱分析(DSC):吸熱ピーク96.6°C

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角2 $\theta$ ):11.50, 14.68, 17.38, 18.00, 18.16,  
19.40, 20.72, 21.08, 21.48, 24.54, 27.06°

#### [参考例]

[参考例1] (2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2  
-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル酢酸10.0g(36.8mmol)のアセトニトリル100ml  
溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール9.5g(58.8mmol)を室温で添加し、次いで(2  
R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール

17.3g(62.5mmol)を添加した。室温で30分間攪拌し、濃縮乾固した後、塩化メチレン100ml、水100ml、および濃塩酸15mlを添加し抽出した。分離した有機層を水100mlで2回洗浄し、濃縮乾固した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物[収率68:1%(13.3g)]をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.85–2.10 (m, 3H), 3.32 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.40–3.70 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.83–3.95 (m, 1H), 4.80 (d, J=14.1Hz, 1H), 7.20–7.30 (m, 1H), 7.35–7.45 (m, 1H), 7.50–7.60 (m, 3H), 7.76 (s, 1H).

[参考例2] 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル酢酸2.0g(7.4mmol)のアセトニトリル20ml溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール1.3g(8.1mmol)を室温で添加し、次いで2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール2.4g(8.8mmol)を添加した。室温で1時間攪拌し濃縮乾固した後、塩化メチレン20ml、水20ml、および濃塩酸2mlを添加し抽出した。分離した有機層を5%水酸化ナトリウム水溶液25mlおよび水20mlで順次洗浄した。有機層を濃縮乾固し、標記化合物[収率58.6%(2.3g)]をオイルとして得た。

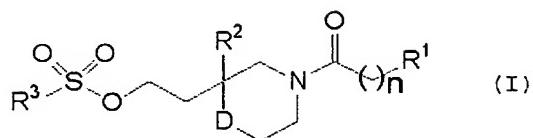
### 産業上の利用可能性

[0047] 本発明のスルホニルオキシ誘導体は、ラセミ混合物であり、光学活性体の目的とする一方を高い光学純度で簡単に得ることができるので、ニューロキニン受容体拮抗剤の中間体として有用である。

## 請求の範囲

[1] 下記一般式(I)

[化1]



(式中、

$R^1$ は、 $C_1-C_4$ アルコキシ及び $C_1-C_4$ ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、

$R^2$ は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

$R^3$ は、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、

Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、

nは、0又は1を示す。)

を有する化合物。

- [2]  $R^1$ が、3-イソプロピルオキシ、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項1に記載された化合物。
- [3]  $R^1$ が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項1に記載された化合物。
- [4]  $R^2$ が、1若しくは2個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である、請求項1乃至3から選択されるいづれか1項に記載された化合物。
- [5]  $R^2$ が、3, 4-ジクロロフェニルである、請求項1乃至3から選択されるいづれか1項に記載された化合物。
- [6] Dが、酸素原子である、請求項1乃至5から選択されるいづれか1項に記載された化合物。
- [7] nが0である、請求項1乃至6から選択されるいづれか1項に記載された化合物。
- [8]  $R^1$ が、3-イソプロピルオキシであり、Dがメチレン基であり、nが1である、請求項1に記載された化合物。
- [9]  $R^3$ が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である、請求項1乃至8から選

択されるいづれか1項に記載された化合物。

[10] 請求項1において、下記から選択されるいづれか1つの化合物：

- ・2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・2-[4-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[4-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・2-[4-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、

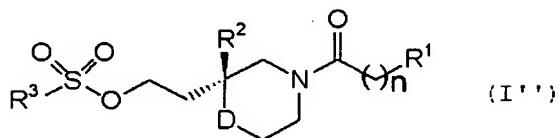
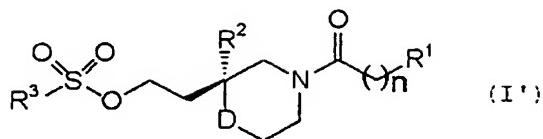
- ・2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・2-[1-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[1-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、及び
- ・2-[1-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート。

[11] 請求項1において、下記から選択されるいづれか1つの化合物：

- ・2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[4-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び
- ・2-[1-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート。

[12] エナンチオマー過剰率が実質的に100%である、下記一般式(I')又は(I'')

[化2]



(式中、

$R^1$ は、 $C_1-C_4$ アルコキシ及び $C_1-C_4$ ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、

$R^2$ は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

$R^3$ は、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、

Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、

nは、0又は1を示す。)

を有する化合物。

- [13]  $R^1$ が、3-イソプロピルオキシ、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項12に記載された化合物。
- [14]  $R^1$ が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項12に記載された化合物。
- [15]  $R^2$ が、1若しくは2個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である、請求項12乃至14から選択されるいづれか1項に記載された化合物。
- [16]  $R^2$ が、3, 4-ジクロロフェニルである、請求項12乃至14から選択されるいづれか1項に記載された化合物。
- [17] Dが、酸素原子である、請求項12乃至16から選択されるいづれか1項に記載された化合物。
- [18] nが0である、請求項12乃至17から選択されるいづれか1項に記載された化合物。
- [19]  $R^1$ が、3-イソプロピルオキシであり、Dがメチレン基であり、nが1である、請求項12に記載された化合物。
- [20]  $R^3$ が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である、請求項12乃至19から選択されるいづれか1項に記載された化合物。

[21] 一般式(I')を有する、請求項12乃至20から選択されるいづれか1項に記載された化合物。

[22] 請求項12において、下記から選択されるいづれか1つの化合物：

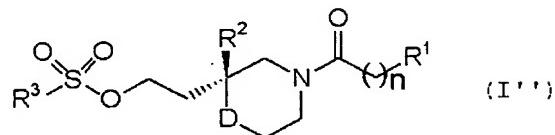
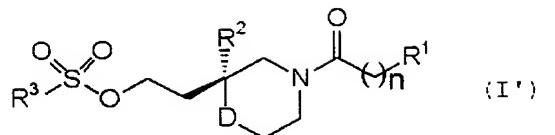
- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェ

- ニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、及び
- ・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート。

[23] 請求項12において、下記から選択されるいづれか1つの化合物：

- ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・(+)-2-[3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び
- ・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート。

[24] 下記一般式(I')を有する化合物と、下記一般式(I'')を有する化合物  
[化3]



((一般式(I')及び(I'')中、

$R^1$ は、 $C_1-C_4$ アルコキシ及び $C_1-C_4$ ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、

$R^2$ は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

$R^3$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基、フェニル基、又は $C_1-C_4$ アルキル基、ハロゲン原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基を示し、

Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、

nは、0又は1を示す。)

との混合物を、溶媒を用いて1乃至3回結晶化することにより、エナンチオマー過剰率が実質的に100%一般式(I')を有する化合物若しくは一般式(I'')を有する化合物を得る方法。

- [25]  $R^1$ が、3-イソプロピルオキシ、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項24に記載された方法。
  - [26]  $R^1$ が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項24に記載された方法。
  - [27]  $R^2$ が、1若しくは2個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である、請求項24乃至26から選択されるいづれか1項に記載された方法。
  - [28]  $R^2$ が、3, 4-ジクロロフェニルである、請求項24乃至26から選択されるいづれか1項に記載された方法。
  - [29]  $R^3$ が、メチル基、フェニル基、又はメチル、塩素原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である、請求項24乃至28から選択されるいづれか1項に記載された方法。
  - [30] Dが、酸素原子である、請求項24乃至29から選択されるいづれか1項に記載された方法。

- [31] nが0である、請求項24乃至30から選択されるいづれか1項に記載された方法。
- [32] R<sup>1</sup>が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、Dがメチレン基であり、nが1である、請求項24に記載された方法。
- [33] R<sup>3</sup>が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である、請求項24乃至32から選択されるいづれか1項に記載された方法。
- [34] 請求項24乃至33から選択されるいづれか1項に記載された、エナンチオマー過剰率が実質的に100%の一般式(I')を有する化合物を得る方法。
- [35] 請求項24において、下記から選択されるいづれか1つの化合物を得る方法：
  - ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル ベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、

- (2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、
- (+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- (+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- (+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- (+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- (+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- (+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- (+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、
- (+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル ベンゼンスルホナート、
- (+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- (+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、及び
- (+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート。

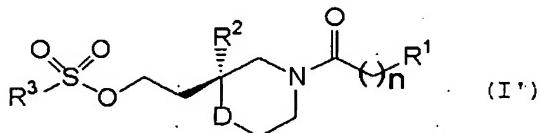
[36] 請求項24において、下記から選択されるいづれか1つの化合物を得る方法：

- (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- (2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェ

ニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
 •(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジ  
 クロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
 •(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリ  
 ジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
 •(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェ  
 ニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び  
 •(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジク  
 ロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート。

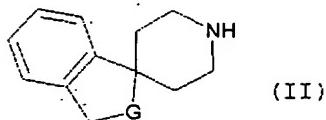
[37] 一般式(I')

[化4]



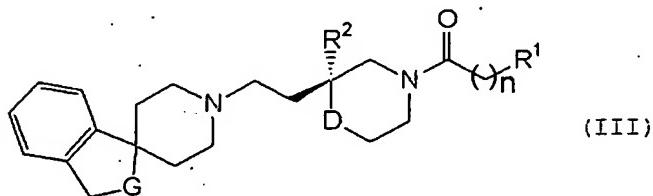
(式中、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、R<sup>2</sup>は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、R<sup>3</sup>は、フェニル基又は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、nは、0又は1を示す。)を有する化合物と、一般式(II)

[化5]



(式中、Gは、>C-OH又は>S→Oを示す。)を有する化合物とを反応させることを特徴とする、一般式(III)

[化6]



(式中、D、G、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びnは前記と同意義を示す。)を有する化合物又はその薬理上許容される塩の製造方法。

- [38] R<sup>1</sup>が、3-イソプロピルオキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項37に記載された方法。
- [39] R<sup>1</sup>が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項37に記載された方法。
- [40] R<sup>2</sup>が、1若しくは2個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である、請求項37乃至39から選択されるいづれか1項に記載された方法。
- [41] R<sup>2</sup>が、3, 4-ジクロロフェニルである、請求項37乃至39から選択されるいづれか1項に記載された方法。
- [42] R<sup>3</sup>が、フェニル基、又はメチル、塩素原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である、請求項37乃至41から選択されるいづれか1項に記載された方法。
- [43] Dが、酸素原子である、請求項37乃至42から選択されるいづれか1項に記載された方法。
- [44] nが0である、請求項37乃至43から選択されるいづれか1項に記載された方法。
- [45] R<sup>1</sup>が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、Dがメチレン基であり、nが1である、請求項37に記載された方法。
- [46] R<sup>3</sup>が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基ある、請求項37乃至45から選択されるいづれか1項に記載された方法。
- [47] 一般式(I')を有する化合物が下記から選択されるいづれか1つの化合物である、請求項37に記載された方法:
  - ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
  - ・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モル

- ホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モル  
ホリン-2-イル]エチル ベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェ  
ニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェ  
ニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェ  
ニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェ  
ニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]-2-(3, 4-ジ  
クロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]-2-(3, 4-ジ  
クロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]-2-(3, 4-ジ  
クロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]-2-(3, 4-ジ  
クロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]-2-(3, 4-ジ  
クロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル ベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリ  
ジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリ  
ジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリ

- ジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
 • (+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、  
 • (+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル ベンゼンスルホナート、  
 • (+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
 • (+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、  
 • (+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
 • (+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、  
 • (+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル ベンゼンスルホナート、  
 • (+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
 • (+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート  
 • (+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
 • (+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、及び  
 • (+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル ベンゼンスルホナート。

[48] 一般式(I')を有する化合物が下記から選択されるいずれか1つの化合物である、請求項37に記載された方法：

- (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モル

ホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
・(+)-2-[1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び  
・(+)-2-[1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002886

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/22, 265/30, 495/10, 413/06, C07M7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/22, 265/30, 495/10, 413/06, C07M7/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-533462 A (SANOFI-SYNTHELABO), 08 October, 2002 (08.10.02), Page 30, 3rd line from the bottom & WO 2000/039126 A1 & FR 2787790 A1 & CA 2351539 A & EP 1140923 A1 & US 6392039 B1	1-48

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
15 March, 2005 (15.03.05)Date of mailing of the international search report  
05 April, 2005 (05.04.05)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002886

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 06-211850 A (ELF-SANOFI), 02 August, 1994 (02.08.94), Column 34, lines 10 to 12 & JP 10-175976 A (SANOFI), 30 June, 1998 (30.06.98), & EP 591040 A1 & FR 2696178 A1 & ES 2130238 T3 & FI 9304273 A & NO 9303481 A & CN 1088582 A & RU 2120436 C1 & CZ 287272 B6 & CA 2107432 A & AU 9348708 A & HU 65759 A	1-48
Y	JP 2002-138088 A (SANOFI), 14 May, 2002 (14.05.02), Pages 15, 29 & JP 2001-131171 A & JP 2001-172279 A & EP 1340754 A1 & IL 127114 A & FR 2751654 A1 & US 5869663 A & US 6011154 A & US 5977359 A & AU 9930133 A & US 5780466 A & FR 2729952 A1 & IN 186766 A1 & US 5641777 A & EP 1156049 A1	1-48
Y	JP 2000-103791 A (Sankyo Co., Ltd.), 11 April, 2000 (11.04.00), Pages 11, 34 & EP 776893 A1 & RU 2135494 C1 & CN 1157286 A & IL 119729 A1 & CA 2191815 A & NO 9605125 A & NO 308300 B & AU 719158 B & JP 09-235275 A & JP 10-152478 A & US 6159967 A & CZ 288498 B6 & ES 2170211 T3 & JP 10-182649 A & JP 10-182650 A & US 6448247 B1	1-48

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D 211/22, 265/30, 495/10, 413/06, C07M 7/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D 211/22, 265/30, 495/10, 413/06, C07M 7/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-533462 A (SANOFI-SYNTHELABO) 2002.10.08 第30頁下3行 & W O 2000/039126 A1 & FR 2787790 A1 & CA 2351539 A & EP 1140923 A1 & US 6392039 B1	1-48
Y	JP 06-211850 A (ELF-SANOFI) 1994.08.02 第34欄第10-12行 & JP 10-175976 A (SANOFI) 1998.06.30 & EP 591040 A1 & FR 2696178 A1 & ES 2130238 T3 & FI 9304273 A & NO 9303481 A & CN 1088582 A & RU 21 20436 C1 & CZ 287272 B6 & CA 2107432 A & AU 9348708 A & HU 65759 A	1-48

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

15.03.2005

## 国際調査報告の発送日

05.04.2005

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

安藤 倫世

4P 9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	JP 2002-138088 A (SANOFI) 2002.05.14 第15頁、第29頁 & JP 2001-131171 A & JP 2001-172279 A & EP 1340754 A1 & IL 127114 A & FR 2751654 A1 & US 5869663 A & US 6011154 A & US 5977359 A & AU 9930133 A & US 5780466 A & FR 2729952 A1 & IN 186766 A1 & US 5641777 A & EP 1156049 A1	1-48
Y	JP 2000-103791 A (三共株式会社) 2000.04.11 第11頁、第34頁 & EP 776893 A1 & RU 2135494 C1 & CN 1157286 A & IL 119729 A1 & CA 2191815 A & NO 9605125 A & NO 308300 B & AU 719158 B & JP 09-235275 A & JP 10-152478 A & US 6159967 A & CZ 288498 B6 & ES 2170211 T3 & JP 10-182649 A & JP 10-182650 A & US 6448247 B1	1-48